

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	梅原 華子
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Development of a novel bioactive titanium membrane with alkali treatment for bone regeneration (骨新生を目的としたアルカリ処理生体活性チタン薄膜の新規開発に関する研究)			
論文審査担当者			
	主査 教授 加藤 功一		印
	審査委員 教授 太田 耕司		
	審査委員 准教授 武知 正晃		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>歯科インプラント治療において骨量が不足する場合，バリアメンブレンを使用する骨再生誘導法が行われる。このメンブレンには骨再生のための空間保持や上皮系細胞の骨欠損内への侵入阻止などの機能とともに骨形成促進作用が要求される。現在このメンブレン材料には，生体親和性，力学的強度および操作性に優れるチタンが広く用いられている。チタン自体は生体不活性材料であり骨形成促進作用を持たない。そのためチタンに生体活性作用を付与する様々な表面改質法が提案されている。これまでインプラント体のような緻密体に有用な表面改質法は多く報告されているが，チタンメンブレンのような薄膜構造体に適用できる表面改質法については明らかとなっていない。そこで本研究では，チタン薄膜の生体活性を向上させることが可能な表面改質法を確立し，骨形成促進作用を有するチタンメンブレンを作製することを目的とした。</p> <p>最初に表面改質法の検討を行った。アセトンおよび蒸留水を用いて超音波洗浄した純チタン薄膜（厚み：20 μm）を準備し比較対照（未処理群）とした。このチタン薄膜に酸処理（66.3%硫酸と 10.6%塩酸から成る混酸水溶液，60℃，1 時間浸漬）もしくはアルカリ処理（5 N 水酸化ナトリウム水溶液，60℃，24 時間浸漬）を施し，それぞれ酸処理群およびアルカリ処理群とした。各試料に対して，走査型電子顕微鏡による試料表面の観察，接触角の測定によるぬれ性の評価，処理前後の薄膜厚み測定による腐食深度の評価および引張試験による力学的強度の評価を行った。表面は，未処理群では圧延された圧痕が観察された。酸処理群ではマイクロメートルスケールの構造が，アルカリ処理群ではさらに微細な網目状構造が観察された。接触角の測定を行った結果，酸処理群では，未処理群に比べ高い値を示した。一方，アルカリ処理群は値が接触角がほぼ 0° となり超親水性を示した。薄膜厚み測定および引張試験では，いずれも酸処理群が最も低い値を示した。これらの結果から，酸処理群は腐食によりチタン薄膜の構造および強度を減弱させることがわかった。一方，アルカリ処理群は未処理群との比較において力学的強度に有意差を認めず，また，構造を劣化させることなく表面改質が可能であった。これらの結果より，アルカリ処理はチタン薄膜に適した表面改質法であることが明らかとなった。</p> <p>次にアルカリ処理チタン薄膜を用いて生体活性作用の検討を行った。上述の実験と同様に未処理群とアルカリ処理群を設定し，各試料を 37℃の擬似体液に 7，14，21 日間浸漬した。浸漬前の表面粗さおよび表面構造の観察を行った。また，擬似体液浸漬後の各試料表面の析出物の観察，電子線マイクロアナライザーを用いた析出物の元素分析，浸漬前後の</p>			

重量変化率および表面に析出したリン酸カルシウムの定量を行った。表面粗さは、アルカリ処理群が高い値を示した。析出物の観察では、両群とも浸漬期間が長くなるにつれて表面析出物が増加した。浸漬 14 日目以降では球形状のアパタイト様結晶の析出を認め、アルカリ処理群ではより成熟した析出物を認めた。析出物の元素分析では、7 日目以降に両群で Ca と P が検出され、アルカリ処理群が未処理群よりも早期で高い値を示した。重量変化率では 14 日目以降でアルカリ処理群が高い値を示した。析出リン酸カルシウムの定量では、全ての期間においてアルカリ処理群が高い値を示した。以上よりアルカリ処理したチタン薄膜はリン酸カルシウム化合物の析出が促進されることがわかった。これらの結果より、アルカリ処理されたチタン薄膜は生体活性作用を有するものと結論した。

最後に骨形成促進効果の検討を行った。Sprague-Dawley ラット（雄，8 週齢，n=21）の頭蓋骨に直径 6 mm の円柱状骨欠損を形成し、未処理チタン薄膜で被覆（未処理被覆群），あるいは，アルカリ処理チタン薄膜で被覆（アルカリ処理被覆群），薄膜を用いず皮膚縫合（未被覆群）を行った。4 週間後，薄膜を含む組織ブロックを採取し非脱灰研磨標本を作製した。組織学的観察および組織形態計測として骨新生率と骨薄膜接触率を測定した。骨新生率および骨薄膜接触率は骨欠損部全体および中央部で評価した。組織学的観察では，未被覆群と比較して未処理被覆群およびアルカリ処理被覆群で既存骨から連続する広範囲の新生骨形成を認めた。組織形態計測では，骨欠損部全体および骨欠損中央部において，未処理被覆群およびアルカリ処理被覆群は未被覆群より高い骨新生率を示した。骨薄膜接触率では，骨欠損部全体において未処理被覆群とアルカリ処理被覆群に有意差を認めなかったが，欠損中央部においてはアルカリ処理被覆群が高い値を示した。これらの結果より，アルカリ処理を行ったチタン薄膜は *in vivo* において骨形成促進作用を有することが示された。

以上より，アルカリ処理チタン薄膜は，強度を維持しつつ生体活性作用が促進されることが明らかとなり，骨形成促進作用を有する新規チタンメンブレンに成り得ることが示された。

これらの研究成果は，歯科補綴学をはじめ歯科医学の発展に寄与するものが大きいと評価される。よって審査委員会全員は，本論文が梅原華子に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値を有するものと認めた。